

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 47/14

識別記号

F I

A 6 1 K 47/14

E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願平8-535742  
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996) 5月13日  
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 11月20日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 96/06868  
 (87) 国際公開番号 WO 96/37231  
 (87) 国際公開日 平成8年(1996) 11月28日  
 (31) 優先権主張番号 08/452, 468  
 (32) 優先日 1995年5月26日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, J P, KR, MX, NZ

(71) 出願人 アルザ コーポレイション  
 アメリカ合衆国94303-0802 カリフォルニア州, パロ アルト, (ピー. オー. ボックス 10950) ペーシ ミル ロード 950  
 (72) 発明者 リー, エウン ソー  
 アメリカ合衆国 94061 カリフォルニア州レッドウッド シティ, ウェスト ダンベリー 108  
 (72) 発明者 ユーム, ス, ザ・セカンド  
 アメリカ合衆国 94021 カリフォルニア州ロス アルトス, ラニーミード コート 1021  
 (74) 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

(54) 【発明の名称】 アシルラクチレート化合物を使用する皮膚透過増進剤組成物

(57) 【要約】

本発明は、医薬を適量のアシルラクチレート透過増進剤と一緒に経皮投与することに関する。本発明は、皮膚部位と医薬—および透過増進剤—透過関係で配置するのに適するマトリックスを包含する経皮医薬放出デバイスを包含する。このマトリックスは、患者の全身循環系に医薬を治療有効速度で連続的に投与するのに十分な量のアシルラクチレート透過増進剤および医薬を組み合わせて含有する。本発明はまた、単独または別の増進剤と組合わされているアシルラクチレート透過増進剤と一緒に医薬を経皮投与するための組成物および方法に関する。

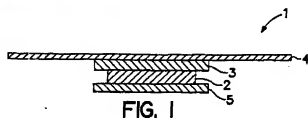


FIG. 1

**【特許請求の範囲】**

1. 身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に医薬を経皮放出するための組成物であって、

(a) 医薬；および

(b) 身体表面または膜の医薬に対する透過性を実質的に増進させ、上記医薬を治療有効速度で患者に全身的に供給するのに十分な透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤、

の組み合わせを包含し、上記医薬およびアシルラクチレート透過増進剤は医薬上で許容される担体中に分散されている、上記経皮放出組成物。

2. アシルラクチレートがカプロイルラクチル酸である、請求項1に記載の組成物。

3. アシルラクチレートがラウロイルラクチル酸である、請求項1に記載の組成物。

4. アシルラクチレート透過増進剤が、脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライド混合物、ラウラミドジエタノールアミン、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステルおよび低級C<sub>14</sub> アルコールからなる群から選択される透過増進剤の1種または2種以上の透過増進量と組み合わせされている、請求項1に記載の組成物。

5. アシルラクチレート透過増進剤が、透過増進量のグリセリルモノラウレートと組み合わせられている、請求項1に記載の組成物。

6. 身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に医薬を治療有効速度で経皮投与するためのデバイス（1，20）であって、

(a) 医薬および透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤を含有する貯蔵体（2，22）；および

(b) 身体表面または膜と医薬—および透過増進剤—透過関係で上記貯蔵体を保持する手段（4，28）；

を包含し、上記医薬が治療有効速度で患者の全身循環系に放出される上記デバイス。

7. アシルラクチレートがカプロイルラクチル酸である、請求項6に記載のデバイス。

8. アシルラクチレートがラウロイルラクチル酸である、請求項6に記載のデバイス。

9. 医薬がテストステロンである、請求項6に記載のデバイス。

10. 医薬がプロゲステロンである、請求項6に記載のデバイス。

11. アシルラクチレート透過増進剤が、脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライド混合物、ラウラミドジエタノールアミン、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステルおよび低級C<sub>14</sub> アルコールからなる群から選択される透過増進剤の1種または2種以上の透過増進量と組み合わせられている、請求項6に記載のデバイス。

12. 身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に医薬を治療有効速度で経皮投与するためのデバイス(10)であって、

(a) 医薬および透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤を含有する第一貯蔵体(12)；

(b) 追加量の上記透過増進剤を含有し、かつまた上記医薬を実質的に含有していない第二貯蔵体(14)；

(c) 上記第一貯蔵体と上記第二貯蔵体との間に存在する速度制御膜(13)；

(d) 身体表面または膜と医薬一および透過増進剤一透過関係で上記第一貯蔵体および上記第二貯蔵体を保持する手段(15)；

からなり、上記医薬が治療有効速度で患者の全身循環系に放出される上記デバイス。

13. アシルラクチレートがカプロイルラクチル酸である、請求項10に記載のデバイス。

14. アシルラクチレートがラウロイルラクチル酸である、請求項10に記載のデバイス。

15. 医薬がテストステロンである、請求項10に記載のデバイス。

16. 医薬がプロゲステロンである、請求項10に記載のデバイス。

17. アシルラクチレート透過増進剤が、脂肪酸のモノグリセライドまたはモ

ノグリセライド混合物、ラウラミドジエタノールアミン、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステルおよび低級C<sub>14</sub> アルコールからなる群から選択される透過増進剤の1種または2種以上の透過増進量と組み合わせられている、請求項10に記載のデバイス。

18. 身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に医薬を治療有効速度で経皮投与する方法であって、

(a) 医薬；および

(b) 身体表面または膜の医薬に対する透過性を実質的に増進させ、上記医薬を治療有効速度で患者に全身的に供給するのに十分な透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤；

を身体表面または膜に同時に投与することからなる上記経皮投与方法。

19. 脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライド混合物、ラウラミドジエタノールアミン、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステルおよび低級C<sub>14</sub> アルコールからなる群から選択される透過増進剤の1種または2種以上の透過増進量を同時に、一緒に投与することをさらに包含する、請求項18に記載の方法。

20. アシルラクチレートがカプロイルラクチル酸である、請求項18に記載の方法。

21. アシルラクチレートがラウロイルラクチル酸である、請求項18に記載の方法。

22. 医薬がテストステロンである、請求項18に記載の方法。

23. 医薬がプロゲステロンである、請求項18に記載の方法。

24. 医薬が少なくとも約10時間の投与期間の実質的部分を通して、上記患者の全身循環系に治療有効速度で投与される、請求項18に記載の方法。

25. 対象の身体表面または膜に経皮放出デバイス(1, 20)を配置する段階を包含する医薬の経皮投与方法であって、この経皮放出デバイスが、

(a) 医薬および透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤を含有する貯蔵

体（2，22）；および

（b）身体表面または膜と医薬—および透過増進剤—透過関係で上記貯蔵体を

保持する手段（4，28）；

を包含し、上記医薬が治療有効速度で患者の全身循環系に放出されるデバイスである、上記経皮投与方法。

26．対象の身体表面または膜に経皮放出デバイス（10）を配置する段階を包含する医薬の経皮投与方法であって、この経皮放出デバイスが、

（a）医薬および透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤を含有する第一貯蔵体（10）；

（b）追加量の上記透過増進剤を含有し、かつまた上記医薬を実質的に含有していない第二貯蔵体（14）；

（c）上記第一貯蔵体と上記第二貯蔵体との間に存在する速度制御膜（13）；

（d）身体表面または膜と医薬—および透過増進剤—透過関係で上記第一貯蔵体および上記第二貯蔵体を保持する手段（16）；

からなり、上記医薬が治療有効速度で患者の全身循環系に放出されるデバイスである、上記経皮投与方法。

**【発明の詳細な説明】****アシラクチレート化合物を使用する皮膚透過増進剤組成物****発明の分野**

本発明は医薬またはその他の生物学的活性剤の経皮放出に関し、さらに特に、経皮医薬放出系またはデバイスに配合した場合に、医薬またはその他の活性剤の皮膚吸収を増進させる方法および組成物に関する。特に、本発明は経皮系または組成物用の透過増進剤としてアシラクチレート化合物を使用することに関する。

**用語の説明**

本明細書で使用されているものとして、「経皮」放出または投与の用語は、局所投与により身体表面または膜、好ましくは完全皮膚を通過する透過による活性剤の放出または投与を意味する。

本明細書で使用されているものとして、「治療有効」量または速度の用語は、所望の治療成果を得るために必要な医薬または活性剤の量または速度を意味する。

本明細書で使用されているものとして、「持続した期間」の用語は、少なくとも約12時間を意味し、代表的には約1日～約7日間の範囲の期間を意味するものとする。

本明細書で使用されているものとして、「皮膚の既定の領域」の用語は、完全な破壊されていない皮膚または粘膜組織の一定の領域を意味するものとする。この領域は通常、約 $5\text{ cm}^2$ ～約 $100\text{ cm}^2$ の範囲である。

本明細書で使用されているものとして、「医薬」および「活性剤」の用語は、相互変換的に使用される用語であり、生存している有機体に放出されて、所望の、通常有益な効果を生じる治療的に活性な物質のすべてに関して、それらの最も広い意味を有するものとする。

**発明の背景**

アシラクチレート化合物は一般構造式：

$\text{R}-\text{CO}-\text{(OCH}_2\text{CH}_2\text{CO)}_n-\text{OH}$ により表わされる（式中、Rは3～20個の炭素からなる直鎖状または分枝鎖状アルキルまたはアリアル基であり、そ

して $n=1\sim 10$ である)。アシルラクチレート化合物は食品工業界で、ドウ調節剤および軟化剤として、およびまた乳製品を含まない組成物、例えばコーヒークリーム代用品および植物油ベースの泡立ちトッピングの水中油型乳化剤として使用されている。これらの化合物はまた、スティック型鎮痛製剤の乳化剤として、およびまた別種の共働乳化剤と組み合わせて、化粧品または医薬製剤用のエマルジョン基材の生成に使用されている。代表的に、アシルラクチレート化合物は化粧品で使用するために塩形態として市販されている。このような塩形態は透過増進剤としては有効ではない。

アシルラクチレート化合物のその他の用途には、抗微生物剤または抗菌剤としての、およびまた脱毛に対する防止剤または毛髪成育の誘発、維持または増進のための局所用製剤におけるそれらの使用が包含される。一般に、化粧品または医薬製剤に使用される濃度で通常毒性ではない透過増進剤は適度の透過増進を生じさせるために要する濃度よりも高い濃度では毒作用を示すことがある。従って、アシルラクチレート化合物は単独で、または他の透過促進剤と組み合わせて、身体表面または膜の医薬または活性剤に対する透過性を増大させ、これらの医薬または活性剤を患者の全身循環系に経皮放出させるための透過促進剤としては使用されていなかった。

米国特許第4, 184, 978号は化粧品、洗面用品および医薬品に使用するための安定な水中油型エマルジョン系を開示している（この特許を引用して、その全体をここに組入れる）。アシルラクチレート化合物は適当な乳化剤として記載されている。

米国特許第4, 301, 820号はパーマメントウエーブ用組成剤中の湿潤剤化合物として少なくとも1種の脂肪酸ラクチレートおよび（または）グリコレートを含有する組成物を記載している（この特許を引用して、その全体をここに組入れる）。

米国特許第4, 702, 916号はゲルスティック型鎮痛製剤における乳化剤としてアシルラクチレート化合物を使用することを記載している（この特許を引用して、その全体をここに組入れる）。

米国特許第5, 124, 354号は特殊タンパク質チロシンキナーゼインヒビ

ターおよび化粧品として許容されるベヒクルを記載している。アシルラクチレート化合物を包含する界面活性剤が皮膚乳頭に近い毛包隣接領域に存在するその作用部位への当該組成物の放出を改善する透過増進剤として記載されている（この特許を引用して、その全体をここに組入れる）。

ヨーロッパ特許出願0573253はC<sub>6</sub>～C<sub>12</sub> アシルラクチレート化合物またはその誘導体を抗菌物質として含有し、皮膚および（または）毛髪に対して局所施用するための抗菌性化粧品組成物を記載している（この特許を引用して、その全体をここに組入れる）。この組成物は望まれない脱毛の処置に特に有用である。

ヨーロッパ特許出願0572271は皮膚または毛髪における望ましくない微生物の増殖を防止するための局所用化粧品組成物の保存剤としてアシルラクチレート化合物を使用することを開示している（この特許を引用して、その全体をここに組入れる）。

医薬を非経口放出させる場合の経皮経路は、かなり多くの利益をもたらし、広く種々の医薬またはその他の有益活性剤を供給するための経皮系は、例えば米国特許第3,598,122号；同第3,598,123号；同第3,731,683号；同第3,797,494号；同第4,286,592号；同第4,314,557号；同第4,379,454号；同第4,435,180号；同第4,559,222号；同第4,568,343号；同第4,573,999号；同第4,588,580号；同第4,645,502号；同第4,704,282号；同第4,816,258号；同第4,849,226号；同第4,908,027号；同第4,943,435号および同第5,004,610号に記載されている（これらの特許の全部を引用してここに組入れる）。かなりの場合に、経皮放出に理想的な候補者であるものと見なされる医薬は、これらを妥当な大きさのデバイスから治療有効量で放出することができないほど低い完全皮膚に対する透過性を有することが見出されている。

医薬を治療有効量で供給することができるように皮膚透過性を増進させる研究において、皮膚を各種化学物質で前処置すること、あるいは透過増進剤の存在下に医薬を同時放出することが提案されている。下記の刊行物に記載されているよ



うに、このための種々の材料が示唆されている：米国特許第3, 472, 931号；同第3, 527, 864号；同第3, 896, 238号；同第3, 903, 256号；同第3, 952, 099号；同第4, 046, 886号；同第4, 130, 643号；同第4, 130, 667号；同第4, 299, 826号；同第4, 335, 115号；同第4, 343, 798号；同第4, 379, 454号；同第4, 405, 616号；同第4, 746, 515号；同第4, 788, 062号；同第4, 820, 720号；同第4, 863, 738号；同第4, 863, 970号および同第5, 378, 730号；英国特許第1, 011, 949号；およびIdsonによる“Per cutaneous Absorption”, J. Pharm. Sci. (1975) 64:901~924。

有用であると考えられる透過増進剤は少なくとも1種、好ましくは相当数の医薬について、その皮膚透過性を増進させる能力を有していなければならない。さらに重要なことは、妥当な大きさの系（好ましくは、 $5\sim 50\text{ cm}^2$ ）からの医薬放出速度が治療有効レベルであるように皮膚透過性を増進させることができるべきである。さらにまた、増進剤は、皮膚表面に施用された場合に、延長された期間にわたる露呈および閉塞状態下は無毒性、無刺激性であり、かつまた反復露呈に対して非感作性でなければならない。好ましくは、無臭であり、かつまた発赤または刺痛を生じさせることなく医薬を放出することができるものであるべきである。

#### 発明の要旨

本発明に従い、アシルラクチレート化合物が一般に身体表面および膜、特に皮膚を通過する医薬の透過性の増進に有効であることが見出された。重要なことは、本発明のアシルラクチレート化合物は、妥当な大きさの経皮放出デバイスにより治療有効速度で医薬を皮膚を経て放出することができるように、医薬透過性を増進させることができることにある。本発明による好適アシルラクチレート透過増進剤は、カプロイルラクチル酸およびラウロイルラクチル酸である。

従って、本発明は、身体表面または膜に投与して、身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に少なくとも1種の医薬を治療有効速度で放出するための組成物を提供し、この組成物は少なくとも1種の医薬および透過増進

量のアシルラクチレート化合物を含有する。本発明はまた、皮膚透過増進量のアシルラクチレート化合物とともに、医薬を治療有効速度と一緒に経皮投与する方法を提供する。

本発明による系は好ましくは、経皮医薬放出デバイスであり、このデバイスは、皮膚または粘膜と医薬—および透過増進剤—透過関係で配置するのに適するマトリックスを含有する。この系は医薬および当該増進剤をヒトの身体に施用するのに有用な妥当な大きさであるべきである。

本発明はさらにまた、医薬およびアシルラクチレート化合物に加えて、1種または2種以上の追加の透過増進性化合物を含有していてもよい組成物およびこのような組成物を経皮共投与する方法に関する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明に従い使用することができる経皮治療医薬放出デバイスの一態様の横断面図である。

図2は、本発明に従い使用することができる経皮治療医薬放出デバイスのもう一つの態様の横断面図である。

図3は、本発明に従い使用することができる経皮治療医薬放出デバイスのさらにもう一つの態様の横断面図である。

図4は、種々の透過増進剤を含有する鉱油系から、35℃においてインビポで、ヒト表皮を通過するプロゲステロンの流量(f l u x)を示すグラフである。

図5は、種々の透過増進剤を含有する鉱油系から、35℃においてインビポで、ヒト表皮を通過するテストステロンの流量を示すグラフである。

図6は、種々の透過増進剤を含有するEVAマトリックス系から、35℃においてインビポで、ヒト表皮を通過するテストステロンの流量を示すグラフである。

#### 発明の詳細な説明

本発明に従い、身体表面または膜を通過する、特に皮膚を通過する医薬の透過性を効果的に増進させるために、アシルラクチレート化合物を使用することができるが見出された。詳細には、アシルラクチレート化合物は遊離酸形態に変換されると、医薬またはその他の生物学的活性剤に対する身体表面または膜の透

過性を増進させ、これにより治療有効量の医薬または生物学的活性剤を妥当な大

きさのデバイスから治療有効速度で全身的に供給することができることが見出された。さらにまた、この酸形態の水分散液は浸食性の低pH（pH 4.0～5.0）を示さないことが見出された。

本発明は、皮膚を包含する身体表面および膜を通して通常放出される広い種類の範囲内の医薬の供給に関連して有用性を有するものと信じられる。一般に、このような医薬には、主要分野の全部の治療剤が包含され、これらに制限されないものとして、次の治療剤が包含される：ACE阻害剤、脳下垂体ホルモン類、アドレナリン作用性神経遮断薬、副腎皮質ステロイド類、副腎皮質ステロイドの生合成の抑制剤、アルファ-アドレナリン様作用薬、アルファ-アドレナリン作用拮抗薬、選択的アルファ-2-アドレナリン様作用薬、鎮痛剤、解熱および抗炎症薬、アンドロゲン類、局所および全身麻酔薬、抗し癬薬、抗アンドロゲン薬、抗不斉脈薬、抗喘息薬、抗コリン作用薬、抗コリンエステラーゼ薬、抗凝血薬、抗糖尿病薬、下痢止め剤、抗利尿剤、制吐およびプロキネティック（prokinetic）剤、抗てんかん薬、抗エストロゲン薬、抗真菌剤、抗高血圧剤、抗微生物剤、抗偏頭痛薬、抗ムスカリン剤、抗腫瘍薬、駆虫剤、抗パーキンソン氏病薬、抗血小板薬、抗プロゲスチン剤、抗チロイド薬、抗ウイルス薬、偏型性抗うつ剤、アザスピロデカンジオン類、バルビタール酸塩類、ベンゾジアゼピン類、ベンゾチアジアジド類、ベーターアドレナリン様作用薬、ベーターアドレナリン作用拮抗薬、選択的ベーター-1-アドレナリン様作用薬、選択的ベーター-2-アドレナリン様作用薬、胆汁塩類、体液の容量および組成に影響を及ぼす薬剤、ブチルフェノン類、石灰化に影響を及ぼす薬剤、カルシウム通路遮断薬、心臓血管系医薬、カテコールアミン類および交感神経作用薬、コリン様作用薬、コリンエステラーゼ再活性化剤、皮膚病薬、ジフェニルブチルピペリジン類、利尿剤、麦角アルカロイド類、エストロゲン類、神経節遮断薬、神経節刺激薬、ヒダントイン類、胃酸酸性を抑制しおよび消化性潰瘍を処置するための薬、造血剤、ヒスタミン類、ヒスタミン拮抗薬、5-ヒドロキシトリプタミン拮抗薬、高リポタンパク質症を処置するための薬、催眠および鎮静剤、免疫抑制剤、緩下薬、メチル

キサンチン類、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、神経筋肉遮断薬、有機ニトレート類、アヘン鎮痛剤および拮抗薬、パンクレアチン酵素類、フェノチ

アジン類、プロゲスチン類、プロスタグランジン類、精神医学障害処置用薬、レチノイド類、ナトリウム通路遮断薬、痙攣および急性筋肉痙攣用薬、スクシンイミド類、チオキサンチン類、血栓融解薬、チロイド剤、三環系抗うつ薬、有機化合物の細管輸送抑制剤、子宮運動に影響を及ぼす医薬、血管拡張薬、ビタミン類など。

代表的医薬には、例として、かつまた制限する目的を有するものではないものとして、次の医薬が含まれる：ベプリジル (bepiridil)、ジルチアゼム (diltiazem)、フェロジピン (felodipine)、イスラジピン (isradipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ニフェジピン (nifedipine)、ニモジピン (nimodipine)、ニトレジピン (nitredipine)、ベラパミル (verapamil)、ドブタミン (dobutamine)、イソプロテレノール (isoproterenol)、カルテロロール (carterolol)、ラベタロール (labetalol)、レボブノロール (levobunolol)、ナドロール (nadolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール (pindolol)、プロプラノロール (propranolol)、ソタロール (sotalol)、チモロール (timolol)、アセプトロール (acebutolol)、アテノロール (atenolol)、ベタキソロール (betaxolol)、エスモロール (esmolol)、メトプロロール (metoprolol)、アルブテロール (albuterol)、ビトルテロール (bitolterol)、イソエタリン (isoetharine)、メタプロテレノール (metaproterenol)、ピルブテロール (pirbuterol)、リトドリン (ritodrine)、テルブタリン (terbutaline)、アルクロメタソン (alclometasone)、アルドステロン (aldosterone)、アムシノニド (amcinonide)、ベクロメタソン (beclomethasone)、ジプロピオネート (dip

ropionate)、ベタメタゾン (betamethasone)、クロベ  
タゾール (clobetasol)、クロコルトロン

(clocortolone)、コルチゾル (cortisol)、コーチゾン  
(cortisone)、コルチコステロン (corticosterone)、  
、デソナイド (desonide)、デソキシメタゾン (desoximeth  
asone)、11-デスオキシコルチコステロン (11-desoxycor  
t icosterone)、11-デスオキシコルチゾル (11-desoxy  
cortisol)、デキサメタゾン (dexamethasone)、ジフロ  
ラソン (diflorasone)、フルドロコーチゾン (fludrocort  
isone)、フルニソリド (flunisolide)、フルオシノロン (f  
luocinolone)、フルオシノナイド (fluocinonide)、  
、フルオロメトロン (fluorometholone)、フルアンドレノリド  
(flurandrenolide)、ハルシノナイド (halcinonid  
e)、ハイドロコーチゾン (hydrocortisone)、メドリソン (m  
edrysone)、6 $\alpha$ -メチルプレドニソロン (6 $\alpha$ -methylpre  
dnisolone)、モメタゾン (mometasone)、パラメタゾン (p  
aramethasone)、プレドニソロン (prednisolone)、  
、プレドニソン (prednisone)、テトラヒドロコルチゾル (tet  
rahydrocortisol)、トリアムシノロン (triamcino  
lone)、ベノキシネート (benoxinate)、ベンゾカイン (benzo  
caine)、ブピバカイン (bupivacaine)、クロロプロカイン (c  
hloroprocaine)、コカイン (cocaine)、ジブカイン (d  
ibucaine)、ダイクロニン (dyclonine)、エチドカイン (e  
thidocaine)、リドカイン (lidocaine)、メピバカイン  
(mepivacaine)、プラモキシシン (pramoxine)、プリロカ  
イン (prilocaine)、プロカイン (procaine)、プロパラカ  
イン (proparacaine)、テトラカイン (tetracaine)、  
アルフェンタニル (alfentanil)、クロロホルム

(chloroform)、クロニジン (clonidine)、シクロプロパン (cyclopropane)、デスフルラン (desflurane)、ジエチルエーテル、ドロペリドール (droperidol)、エンフルラン (enflurane)、エトミデート (etomidate)、フェンタニル (fentanyl)、ハロタン (halothane)、イソフルラン (isoflurane)、ケタミン (ketamine) 塩酸塩、メペリジン (meperidine)、メトヘキシタル (methohexital)、メトキシフルラン (methoxyflurane)、モルヒネ (morphine)、プロポホル (propofol)、セボフルラン (sevoflurane)、スフェンタニル (sufentanyl)、チアミラル (thiamylal)、チオペンタール (thiopental)、アセトアミノフェン (acetaminophen)、アロプリノール (allopurinol)、アパゾン (apazone)、アスピリン (aspirin)、オーラノフィン (auranofin)、オウロチオグルコース (aurothioglucose)、コルチシン (colchicine)、ジクロフェナック (diclofenac)、ジフルニサル (diflunisal)、エトドラック (etodolac)、フェノプロフェン (fenopropfen)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、ゴウルドナトリウムチオマレート (gold sodium thiomalate)、イブプロフェン (ibuprofen)、インドメタシン (indomethacin)、ケトプロフェン (ketoprofen)、メクロフェナメート (meclofenamate)、メフェナミン酸 (mefenamic acid)、メセラミン (mesalamine)、サリチル酸メチル、ナブメトン (nabumetone)、ナプロキセン (naproxen)、オキシフェンブタゾン (oxyphenbutazone)、フェナセチン (phenacetin)、フェニルブタゾン (phenylbutazone)、プロキシカム (piroxicam)、サリチルアミド、サリチレート、サリチル酸、サルサレート

(salsalate)、スルファサラジン (sulfasalazine)、

サリンダック (sulindac)、トルメチン (tolmetin)、アセトフェナジン (acetophenazine)、クロルプロマジン (chlorpromazine)、フルフェナジン (fluphenazine)、メソリダジン (mesoridazine)、ペルフェナジン (perphenazine)、チオリダジン (thioridazine)、トリフルオルペラジン (triflorperazine)、トリフルプロマジン (triflupromazine)、ジソピラミド (disopyramide)、エンカイニド (encainide)、フレカイニド (flecainide)、インデカイニド (indecainide)、メキシレチン (mexiletine)、モリシジン (moricyzine)、フェニトイン (phenytoin)、プロカインアミド (procainamide)、プロパフェノン (propafenone)、キニジン (quinidine)、トカイニド (tocainide)、シサプリド (cisapride)、ドンプリドン (domperidone)、ドロナビノール (dronabinol)、ハロペリドール (haloperidol)、メトクロプラミド (metoclopramide)、ナビロン (nabilone)、プロクロルペラジン (prochlorperazine)、プロメタジン (promethazine)、チエチルペラジン (thiethylperazine)、トリメトベンズアミド、ブプレノルフィン (buprenorphine)、ブトルファノール (butorphanol)、コデイン、デゾシン (dezocine)、ジフェノキシレート (diphenoxylate)、ドロコデ (drocode)、ヒドロコドン (hydrocodone)、ヒドロモルホン (hydromorphone)、レバルロルファン (levallorphan)、レボルファノール (levorphanol)、ロペラミド (loperamide)、メプタジノール

(meptazinol)、メタドン (methadone)、ナルブフィン (nalbuphine)、ナルメフェン (nalmefene)、ナルロルフィン (nalorphine)、ナロキソン (naloxone)、ナルトレキソン (naltrexone)、オキシブチニン (oxybutynin)、オキシ

コドン (oxycodone)、オキシモルホン (oxymorphone)、ペンタゾシン (pentazocine)、プロボキシフェン (propoxyphene)、イソソルビド (isosorbide) 二硝酸塩、ニトログリセリン、テオフィリン (theophylline)、フェニルエフリン (phenylephrine)、エフィドリン (ephedrine)、ピロカルピン (pilocarpine)、フロセミド (furosemide)、テトラサイクリン (tetracycline)、クロルフェニラミン (chlorpheniramine)、ケトロラック (ketorolac)、ブロモクリプチン (bromocriptine)、グアナベンズ (guanabenz)、プラゾシン (prazosin)、ドキサゾシン (doxazosin)、およびフルフェナミン酸 (flufenamic acid)。

その他の代表的医薬には、下記の医薬が含まれる：ベンゾジアゼピン類、例えばアルプラゾラム (alprazolam)、プロチゾラム (brotizolam)、クロルジアゼポキシド (chlordiazepoxide)、クロバザム (clobazam)、クロナゼパム (clonazepam)、クロラゼパート (clorazepate)、デモксеパム (demoxepam)、ジアゼパム (diazepam)、フルマゼニル (flumazenil)、フルラゼパム (flurazepam)、ハラゼパム (halazepam)、ロラゼパム (lorazepam)、ミドラゾラム (midazolam)、ニトラゼパム (nitrazepam)、ノルダゼパム (nordazepam)、オキサゼパム (oxazepam)、プラゼパム (prazepam)、クアゼパム (quazepam)、テマゼパム (temazepam) 等；抗ムスカリン剤、例えばアニソトロピン (anisotropine)、アトロピン

(atropine)、クリジニウム (clidinium)、シクロペントレート (cyclopentolate)、ジサイクロミン (dicyclomine)、フラボキセート (flavoxate)、グリコピロレート (glycopyrramate)、ヘキソサイクリウム (hexocyclium)、ホマトロピン (homatropine)、イプラトロピウム (ipratr



opium)、イソプロパミド (isopropamide)、メペンゾレート (mepenzolate)、メタンテルリン (methantheline)、オキシフェンサイクリミン (oxyphencyclimine)、ピレンゼピン (pirenzepine)、プロパンテルリン (propantheline)、スコポラミン (scopolamine)、テレンゼピン (telezepine)、トリジヘキセチル (tridihexethyl)、トロピカミド (tropicamide) 等；エストロゲン類、例えばクロロトリアニセン (chlorotrianisene)、シエチルスチルベストロール (siethylstilbestrol)、メチルエストラジオール、エストロン、エストロン硫酸ナトリウム塩、エストロピベート (estropipate)、メストラノール (mestranol)、キネストロール (quinestrol)、ナトリウムエクイリン硫酸塩、17 $\beta$ -エストラジオール (またはエストラジオール)、半合成エストロゲン誘導体 (例えば、天然エストロゲンのエステル類、例えばエストラジオール-17 $\beta$ -エナンテート、エストラジオール-17 $\beta$ -バレレート、エストラジオール-3-ベンゾエート、エストラジオール-17 $\beta$ -ウンデカノエート、エストラジオール-16、17-ヘミスクシネートまたはエストラジオール-17 $\beta$ -サイピオネートおよび17-アルキル化エストロゲン類、例えばエチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール-3-イソプロピルスルホネート等)；アンドロゲン類、例えばダナゾール (danazol)、フルオキシメステロン (fluoxymesterone)、メトアンドロステノロン (methandrostenolone)、メチルテストステロン、ナンドロロン (nandrolone) デカノエート、ナンドロロンフェンプロピオネー

ト、オキシアンドロロン (oxandrolone)、オキシメトロネ (oxymetholone)、スタノゾロール (stanozolol)、テストラクトン、テストステロン、テストステロンサイピオネート、テストステロンエナンテート、テストステロンプロピオネート等；あるいはプロゲステン類、例えばエチノジオールジアセテート、ゲストデン (gestdene)、ヒドロキシプロゲ

ステロンカプロエート、レボノルゲストレル、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロール (megestrol) アセテート、ノルエチンドロン (norethindrone)、ノルエチンドロンアセテート、ノルエチノドレル (norethynodrel)、ノルゲストレル (norgestrel)、プロゲステロン等。

本発明による医薬投与は、身体表面または膜の領域に治療有効速度で医薬を投与すると同時に、身体表面または膜の領域に、医薬製剤に対する当該領域の透過性を実質的に増進させるのに充分な量でアシルラクチレートを投与することからなる。

本発明に従い、好ましくは製剤用担体中のアシルラクチレート透過増進剤および放出される医薬は、身体表面近くに医薬—およびアシルラクチレート—透過関係で配置させ、この場所に所望の期間にわたり保持される。医薬およびアシルラクチレート化合物は代表的に、物理化学的および生物学的に適応できるマトリックスまたは担体内に分散させる。これらは、例えば軟膏、ゲル、クリーム、座薬または舌下錠または口腔用錠として身体表面または皮膚に直接に施用することができるが、より好ましくは以下でさらに詳細に説明する治療用経皮放出デバイスから投与することができる。皮膚に直接施用される液体、軟膏、クリーム、またはゲルの形態で使用する場合には、必須ではないけれども好ましくは、投与部位を閉塞する。このような組成物はまた、別種の透過増進剤、安定剤、染料、稀釈剤、顔料、ベヒクル、不活性充填剤、賦形剤、ゲル化剤、血管収縮剤および当技術で公知の典型的製剤のその他の成分を含有することができる。

本発明のアシルラクチレート化合物は一般に皮膚に付けると、身体表面の組織を通して医薬を輸送するという観点で透過増進効果を有する。しかしながら、皮膚は外部からの物質の透過に対する最も有効な身体障壁の1つであることから、

皮膚透過に対するアシルラクチレート化合物の効果は、この物質を経皮放出において格別に有用なものとする。従って、下記の本発明の態様は主として、皮膚を通過する透過性によるこれらの医薬の全身放出の改良に関する。

或る場合または或る医薬の場合には、アシルラクチレート化合物と組合わせて

追加の1種または2種以上の透過増進剤を含有させると望ましい。すなわち、本発明の或る態様において、第二の透過増進剤を医薬およびアシルラクチレート透過増進剤とともに含有させる。この第二の増強剤は、医薬と透過増進効果を有し、かつまた医薬およびアシルラクチレート化合物に適合する化合物から選択することができる。例えば、この第二の透過増進剤は脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライドの混合物、例えばグリセロールモノラウレート（GML）またはグリセロールモノオレエート（GMO）、ラウラミドジエタノールアミン（LDEA）、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステル類、および（または）低級C<sub>14</sub> アルコール、例えばエタノールまたはイソプロパノールであることができる。

代表的に、モノグリセライド類は1種のモノグリセライドが基本成分である脂肪酸のモノグリセライドの混合物として入手することができ、この基本成分から、混合物の名称が誘導されている。例えば、市販モノグリセライドの1つは、エメレスト（Emerest）2421グリセロールモノオレエート（Emery Division, Quantum Chemical Corp.）であり、これは58%のグリセロールモノオレエート含有量および58%の総モノエステル含有量を有するグリセロールオレエートの混合物である。市販モノグリセライド類の別の例には、61%のグリセロールモノオレエート含有量および93%の総モノエステル含有量を有するマイベロール（Myverol）1899Kグリセロールモノオレエート（Eastman Chemical Products）および68%のグリセロールモノリノエート含有量および90%の最低総モノエステル含有量を有するマイベロール（Myverol）1892Kグリセロールモノリノエートがある。これらのモノエステル類は、炭素原子10～20個を有するものの中から選択される。これらの脂肪酸は飽和または不飽和であることができ、例えばラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オ

レイン酸、リノール酸およびパルミチン酸を包含する。これらのモノグリセライド透過増進剤には、例えばグリセロールモノオレエート、グリセロールモノラウレートおよびグリセロールモノリノエートが包含される。本発明のここで好適な

態様において、この第二の透過増進剤は不飽和脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライド混合物であり、さらに好ましくはグリセロールモノラウレート（GML）である。本明細書および請求の範囲で使用されているものとして、「モノグリセライド」の用語は、脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライド混合物を意味する。

約65%よりも少ない総モノエステル含有量を有するグリセライドモノオレエートは、公知接着剤物質と有害に相互反応し、この有害な程度は、当該放出デバイスを皮膚に保持する機能を果たすことができない程度である。従って、透過増進剤が接着剤を通過しなければならないような本発明のデバイスの一部として使用されるインーライン（in-line）接着剤が存在する場合、および第二の透過増進剤としてグリセロールモノオレエートが使用される場合には、このグリセロールモノオレエートは少なくとも65%の総モノエステル含有量を有していなければならない。

透過増進性混合物はマトリックスまたは担体全体に、好ましくは予想される投与期間全体を通して貯蔵体中に透過増進量の増進剤を提供するのに十分な濃度で分散させる。追加の別の透過増進剤マトリックスが存在する場合および図2の場合には、透過増進剤は通常、飽和過剰量で分離している貯蔵体中に存在させる。本発明の経皮放出デバイスの一態様は、図1に例示されている。この図1において、デバイス1は医薬—およびアシルラクチレート含有貯蔵体（「医薬貯蔵体」）2を包含しており、この貯蔵体2は好ましくは、そこに分散されている医薬および増進剤を含有するマトリックスの形態である。透過増進剤混合物を含有する態様の場合には、医薬貯蔵体2はまた、これらの追加の増進剤を含有する。裏打ち層3は医薬貯蔵体2の一表面に隣接して付与されている。接着性上塗り層（オーバーレイ）4はデバイス1を皮膚に保持し、当該デバイスの残りの要素と一緒に形成することができ、または当該デバイスの残りの要素から分離して用意することもできる。或る種の製剤の場合に、この接着性上塗り層4は好ましくは、

例えば図3に示されているような接着剤層28のように、インーライン接触型接着剤であることができる。裏打ち層3は医薬貯蔵体2よりも僅かに大きくすると

好ましく、この手段によって、医薬貯蔵体2中の物質が上塗り層4中の接着剤と有害に相互反応することを防止することができる。引き剥がすことができる、または取り除くことができるライナー5をまた、デバイス1に付与し、これはデバイスを皮膚に適用する直前に取り除く。

図2には、本発明のもう一つの態様が例示されており、皮膚17上に配置されているデバイス10が示されている。この態様では、経皮放出デバイス10は、少なくとも2つの帯域12および14を有する多層状医薬組成物／増進剤貯蔵体11を有する。帯域12は、図1に記載されている貯蔵体と実質的に同様の医薬貯蔵体からなる。帯域14は透過増進剤貯蔵体からなり、好ましくは領域12の形成に使用されたマトリックスと実質的に同一のマトリックスから形成されている。帯域14は、好ましくは飽和過剰量で、全体に分散されているアシルラクチレートを含むしており、未溶解の医薬はいずれも、実質的に含有していない。1種または2種以上の追加の透過増進剤を任意に、帯域14にまた含有させることができる。帯域14から帯域12へのアシルラクチレートおよび任意に存在するすべての追加の増進剤の放出速度を制御する速度一制御膜を、これら2つの帯域間に配置する。帯域12から皮膚への増進剤の放出速度を制御するための速度一制御膜(図示されていない)をまた使用することができ、これは皮膚17と帯域12との間に存在させる。

この速度一制御膜は、放出デバイス中への、および放出デバイスからの活性剤の速度を制御することが知られており、かつまた帯域12の成分に比較して透過増進剤に対して低い透過性を有する透過性、半透過性または微孔性材料から形成することができる。適当な材料には、これらに制限されないが、ポリエチレン、ポリビニルアセテートおよびエチレンビニルアセテートコポリマーが含まれる。

図2に記載のデバイスの利点は、医薬充填帯域12が、完全貯蔵体11の全体よりも、皮膚表面で濃厚であることにある。これは、透過増進剤または混合物の適度の供給を維持しながら、デバイス中の医薬の量を減少させる機能を果たす。

デバイス10の医薬組成物／増進剤貯蔵体11の上には、図1に関連して上

記されている裏打ち層15および接着剤上塗り層16が積層されている。さらに、使用前のデバイスは、図1に関連して記載されている引き剥がすことができるライナー（図示されていない）を備えていると好ましく、このライナーは当該デバイス10を皮膚17に施用する前に取り除く。

図1および2の態様では、担体またはマトリックス材料は、漏出または流出することなく、その形状を維持するのに十分な粘度を有する。しかしながら、このマトリックスまたは担体が低粘度の流動性材料である場合には、この組成物は、例えば米国特許第4,379,454号（前記参照）から当技術で公知の濃厚な無孔質または微孔質皮膚接触膜に完全に包まれていることができる。

本発明の好適な経皮放出デバイスの例が図3に例示されている。図3において、経皮放出デバイス20は、医薬およびアシルラクチレート透過増進剤と一緒に含有する医薬貯蔵体22を包含する。場合により、1種または2種以上の追加の透過増進剤をまた、医薬貯蔵体22に含有させることができる。貯蔵体22は好ましくは、そこに医薬およびアシルラクチレート透過増進剤を含有するマトリックスの形態である。貯蔵体22は医薬およびアシルラクチレートの両方に対して不透過性であり裏打ち層24とインライン接着剤層28との間にはさまれている。図3において、医薬貯蔵体22はその形状を維持するのに十分な粘性を有するゴム様ポリマーなどの材料から形成する。デバイス20は接触接着剤層28によって皮膚17の表面に付着させる。層28用の接着剤は、医薬または特にアシルラクチレート透過増進剤のいずれとも適応でき、かつまた相互反応しないように選択すべきである。接着剤層28は任意に、透過増進剤および（または）医薬を含有することができる。引き剥がすことができるライナー（図示されていない）は通常、接着剤層28の露出している表面に沿って付与し、デバイス20を皮膚17に施用する前に取り除く。別の態様では、速度一制御膜（図示されていない）を存在させ、この速度一制御膜の皮膚側表面上に存在する接着剤層28とともに、この速度一制御膜と裏打ち層との間に医薬貯蔵体22をサンドイッチ状に積み重ねる。

図1、2または3の各種層の形成に適する種々の材料は当技術で公知であり、あるいは前記経皮デバイス特許に記載されており、これらの特許を引用してここ

に組入れる。

医薬／アシルラクチレート透過増進剤貯蔵体を形成するマトリックスは、ゲルまたはポリマーであることができる。適当な材料は、当該系内の医薬および透過増進剤ならびにすべてのその他の成分に適合しなければならない。マトリックスは水性ベースまたは非水性ベースであることができる。水性組成物は代表的に、水または水／エタノールおよび約1～5重量%のゲル化剤からなり、例えばヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性ポリマーである。代表的非水性ゲルは、液状シリコーンまたは鉱油からなる。鉱油を基材とするゲルはまた、代表的にコロイド状二酸化ケイ素などのゲル化剤1～2重量%を含有する。特定のゲルの適当性はその構成成分と医薬および透過増進剤混合物、ならびに製剤中のすべてのその他の成分との適合性に依存する。

非水性基材組成物を使用する場合に、貯蔵体マトリックスは好ましくは、疎水性ポリマーから構成する。適当なポリマーマトリックスは経皮医薬供給において周知であり、例として前記特許中に挙げられており、これらの記載を引用してここに組入れる。代表的積層系は基本的に、例えば米国特許第4,144,317号に記載されているもののような、好ましくは約9%～約60%の範囲のビニルアセテート含有量を有する、さらに好ましくは約9%～40%のビニルアセテート含有量を有するエチレンビニルアセテート(EVA)コポリマーなどのポリマー膜および(または)マトリックスからなる。高分子量ポリイソブチレン4～25%および低分子量ポリイソブチレン20～81%および残りの量の油、例えば鉱油またはポリイソブチンを含有するポリイソブチレン／油ポリマーをマトリックス材料として使用することもできる。

本発明において必須である医薬およびアシルラクチレート化合物に加えて、マトリックスはまた、安定剤、染料、顔料、不活性充填剤、粘着剤、賦形剤および当技術で公知の経皮放出デバイスに慣用のその他の成分を含有することができる。

本発明の経皮デバイス中に存在し、治療効果の達成に必要な医薬の量は、多くの因子、例えば特定の医薬の最低必要薬用量；マトリックス、接着剤層および存在する場合に、速度制御膜の透過性；および当該デバイスを皮膚に固定する期

間に依存する。実際に、デバイス中に存在させる医薬の最高量に上限はない。各

医薬の最低量は、一定の施用期間にわたり所望の放出速度を維持するのに充分な量の医薬をデバイス中に存在させなければならないという要件によって決定される。

医薬は一般に、飽和過剰濃度で、すなわち単位活性度でマトリックスを通して分散させる。この過剰量は当該系の意図する有効寿命によって決定される。しかしながら、医薬は、本発明から逸脱することなく、飽和以下の初期レベルで存在させることもできる。一般に、

1) 医薬の皮膚流量が、貯蔵体医薬枯渇が遅く、かつまた小さいように充分に少ない場合；2) 医薬の一定ではない放出が望まれるか、または許容される場合；および（または）3) 貯蔵体飽和が、皮膚からの水が豊富に利用できる場合に、この皮膚からの水の貯蔵体中への浸入により使用時に達成される場合；には医薬を初期飽和レベルで存在させることができる。

アシルラクチレート透過増進剤は、好ましくは予想投与期間全体を通して貯蔵体中に増進剤の透過増進濃度を付与するのに充分な濃度で、マトリックス全体に分散させる。

本発明の或る態様において、1種または2種以上の追加の透過増進剤、例えばグリセロールモノラウレート（GML）およびグリセロールモノオレエート（GMO）を包含する脂肪酸のモノグリセリドまたはモノグリセリドの混合物、ラウラミドジエタノールアミン（LDEA）、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステル類および（または）エタノールまたはイソプロパノールなどの低級C<sub>14</sub> アルコールを、意図する投与期間全体にわたり医薬貯蔵体中に透過増進量の増進剤が付与されるような濃度で、マトリックス全体に分散させることができる。

本発明において、医薬は皮膚またはその他の身体表面を通して、治療有効速度（すなわち、効果的な治療成果を提供する速度で）で放出され、かつまた透過増進剤は予め定められた期間にわたり、透過増進速度（すなわち、医薬に対する施用部位の増大した透過性を付与する速度）で放出される。



本発明の好適態様は図3に例示されているような（速度制御膜を備えているか、または備えていない）単一体である。この単一体においては、貯蔵体22は

ポリマー（好ましくは40%のビニルアセテート含有量を有するEVA）30～90%、医薬0.01～40%およびアシルラクチレート1～70%からなる。インライン接着剤層28は透過増進剤に適合する接着剤を含有する。もう一つの本発明の好適態様において、図3のもののような単一体は、ポリマー（好ましくは40%のビニルアセテート含有量を有するEVA）30～90%、医薬0.01～40%、アシルラクチレート1～70%および第二の透過増進剤、好ましくはGML 1～45%からなる貯蔵体22を備えている。

本発明のデバイスは7日間まで、またはそれ以上の延長された期間にわたり医薬が有効放出されるようにデザインすることができる。7日間は一般に、1個のデバイスの施用にとって最長期間限界である。これは、皮膚の部位が7日間よりも長い閉塞期間によって、あるいは系または系の縁端の皮膚からの剥離が、このような長い施用期間の間に生じることがあるなどの別の問題によって影響を受けることがあるからである。7日間以上の医薬放出性を備えていることが望まれる場合（例えば、避妊効果のためにホルモンが施用される場合等）であって、1個のデバイスをその有効期間にわたり皮膚に配置させる場合には、新しいデバイスを、好ましくは皮膚の相違する部位に配置する。

本発明の経皮治療デバイスは当技術で公知の方法によって、例えば前記で挙げた経皮デバイス特許に記載の方法によって製造することができる。下記の例は本発明の実施例を提供するものであり、本発明をいかなる点でも制限しようとするものではない。

#### 例1

7種の試験試料を形成し、鉱油中に飽和濃度でプロゲステロンを含有するドナーベヒクルからヒト死体皮膚を通過するプロゲステロン流量を測定した。このプロゲステロンベヒクルをまた、20重量%のカプロイルラクチル酸またはラウロイルラクチル酸と混合するか、または1.1重量%グリセロールモノラウレートを用いて分散させた。標準拡散セルにおいて35℃でヒト表皮を用いて経皮流量

を得た。図4に示されているように、カプロイルラクチル酸およびラウロイルラクチル酸とのプロゲステロン混合物は、皮膚を通過する優れたプロゲステロン流量を示した。

## 例2

7種の試験試料を形成し、ヒト死体皮膚を通過するテストステロン流量を測定した。鉱油中に飽和させたテストステロンを対照として使用し、12%GML/7%カプロイルラクチル酸または12%GML/7%ラウロイルラクチル酸を含有する混合物と比較した。標準拡散セルにおいて35℃でヒト表皮を用いて経皮流量を得た。図5に示されているように、GML/アシルラクチレート混合物を含有する溶液は、対照の少なくとも2倍の皮膚を通過するテストステロン流量を示した。

## 例3

内部ミキサー（Brabender型ミキサー）において40%のビニルアセテート含有量を有するエチレンビニルアセテート（“EVA40”、USI Chemicals, Illinois）を、EVA40ペレットが熔融するまで混合することによって、医薬/透過増進剤貯蔵体を形成した。次いで、表1に示されているとおりに、テストステロン、ラウロイルラクチル酸（LLA）、カプロイルラクチル酸（CLA）、GML、乳酸（LA）、M-DEA、L-DEAまたは乳酸ラウリル（LL）を添加した。この混合物を混合し、冷却させ、次いで5ミル厚さのフィルムにカレンダー加工した。

このフィルムを次いで、一方の側でメドパル（Medpar）（登録商標名）（3M）に積層し、他方の側でアクリレート接触接着剤（3M）と積層した。この積層体を次いで、スチール製パンチを用いて1.98cm<sup>2</sup>円形に切断した。

ヒト表皮の円形片を、角質層を有する垂直透過セル上に、このセルのドナー区分と対面させて配置した。この積層体の剥離ライナーを取り除き、この系を表皮の角質側上の中央に配置した。このセルを次いで、閉塞した。既知量の受容溶液（20ml）を35℃で平衡化させ、次いで受容区分に置いた。この受容区分から空気泡を取り除き、セルにキャップをかぶせ、次いで35℃の水浴シェーカ

一中に入れた。

表 1

医薬／透過増進剤貯蔵体（重量％）

貯蔵体組成	重量パーセント
テストステロン/LLA/GML/EVA 40	10/20/20/50
テストステロン/CLA/L-DEA/EVA 40	10/20/20/50
テストステロン/LL/LA/GML/EVA 40	10/12/3/20/55
テストステロン/LL/LA/L-DEA/EVA 40	10/12/3/20/55
テストステロン/LLA/M-DEA/EVA 40	10/20/20/50
テストステロン/LL/LA/M-DEA/EVA 40	10/12/3/20/55
テストステロン/EVA 40	2/98

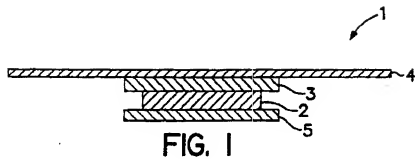
一定の時間間隔で、全受容溶液をセルから除去し、次いで等量の予め35℃で平衡化した新鮮な受容溶液と取り替えた。HPLCによりテストステロン含有量を分析するまで、これらの受容溶液は栓をしたバイアル中で室温において保存した。受容溶液の医薬濃度および受容溶液の量、透過領域および時間間隔から、表皮を通過する医薬の流量を下記のとおりに計算した：

$$(\text{医薬濃度} \times \text{受容溶液の量}) (\text{領域} \times \text{時間}) = \text{流量} (\mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{時間})$$

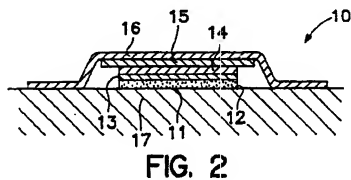
この各種系から得られたテストステロンの流量を図6に示す。図6に示されているように、ラウロイルラクチル酸またはカプロイルラクチル酸を含有する混合物を含有する組成物は、皮膚を通過するテストステロンの優れた流量をもたらした。

本発明を、その或る好適態様を特に引用して詳細に説明したが、種々の変更および修正を本発明の精神および範囲内で行うことができるものと理解されるべきである。

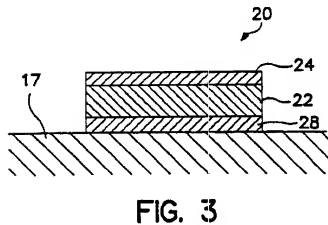
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図4】

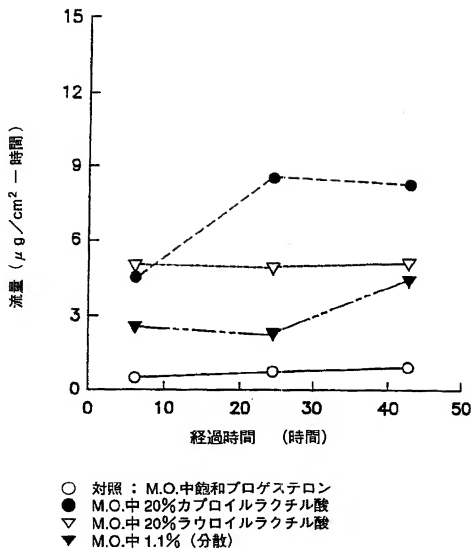
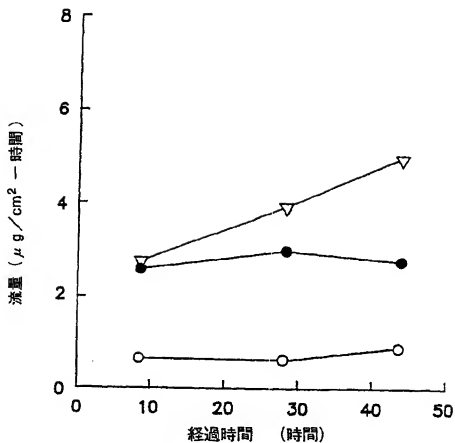


FIG.4

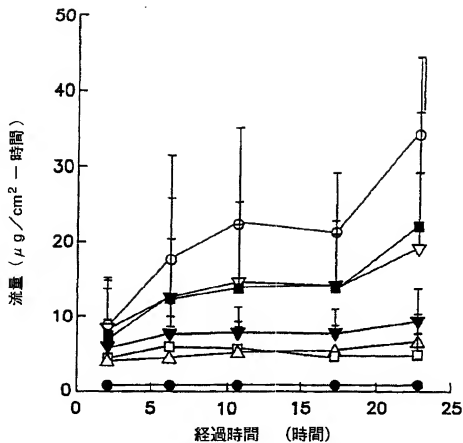
【図5】



- 対照 : M.O.中飽和テストステロン  
● M.O.中GML 12%/カプロイルラクチル酸 7%  
▽ M.O.中GML 12%/ラウロイルラクチル酸 7%

FIG.5

【図6】



- 組成物 1
- 接着剤を使用しない対照
- ▽ 組成物 4
- ▼ 組成物 6
- 組成物 8
- 組成物 10
- △ 組成物 12

N=7 (4 皮膚ドナー)

FIG.6a

## 【図6】

## 組成物 1

カプロイル乳酸	20%
GML	20%
EVA40%va	50%
テストステロン	10%

## 組成物 6

ラウリル乳酸エステル	12%
乳酸	3%
GML	20%
EVA40%va	55%
テストステロン	10%

## 組成物 10

ラウロイル乳酸	20%
M-DEA	20%
EVA40%va	50%
テストステロン	10%

## 対照

EVA40%va	98%
テストステロン	2%

## 組成物 4

カプロイル乳酸	20%
L-DEA	20%
EVA40%va	50%
テストステロン	10%

## 組成物 8

ラウリル乳酸エステル	12%
乳酸	3%
L-DEA	20%
EVA40%va	55%
テストステロン	10%

## 組成物 12

ラウロイル乳酸	12%
乳酸	3%
M-DEA	20%
EVA40%va	55%
テストステロン	10%

FIG.6b



【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1997年6月23日

【補正内容】

#### 請求の範囲

1. 身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に医薬を経皮放出するための組成物であって、

(a) 医薬；および

(b) 身体表面または膜の医薬に対する透過性を実質的に増加させ、上記医薬を治療有効速度で患者に全身的に供給するのに充分な量のカプロイルラクチル酸またはラウロイルラクチル酸あるいはその混合物からなるアシルラクチレート透過増進剤の透過増進量、

の組み合わせを包含し、医薬およびアシルラクチレート透過増進剤は医薬上で許容される担体中に分散されている、上記経皮放出組成物。

2. アシルラクチレート透過増進剤が、脂肪酸のモノグリセリドまたはモノグリセリド混合物、ラウラミドジエタノールアミン、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステルおよび低級C<sub>14</sub> アルコールからなる群から選択される透過増進剤の1種または2種以上の透過増進量と組み合わせされている、請求項1に記載の組成物。

3. アシルラクチレート透過増進剤が、透過増進量のグリセリルモノラウレートと組み合わせられている、請求項1に記載の組成物。

4. 身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に医薬を治療有効速度で経皮投与するためのデバイス（1，20）であって、

(a) 医薬および透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤を含有する貯蔵体（2，22）；および

(b) 身体表面または膜と医薬—および透過増進剤—透過関係で上記貯蔵体を保持する手段（4，28）；

を包含し、上記医薬が治療有効速度で患者の全身循環系に放出される上記デバイス。

5. アシルラクチレートがカプロイルラクチル酸である、請求項6に記載のデ

バイス。

6. アシルラクチレートがラウロイルラクチル酸である、請求項6に記載のデ

バイス。

7. 医薬がテストステロンである、請求項6に記載のデバイス。

8. 医薬がプロゲステロンである、請求項6に記載のデバイス。

9. アシルラクチレート透過増進剤が、脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライド混合物、ラウラミドジエタノールアミン、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステルおよび低級C<sub>14</sub> アルコールからなる群から選択される透過増進剤の1種または2種以上の透過増進量と組み合わせられている、請求項6に記載のデバイス。

10. 身体表面または膜を通過する透過によって患者の全身循環系に医薬を治療有効速度で経皮投与するためのデバイス(10)であって、

(a) 医薬および透過増進量のアシルラクチレート透過増進剤を含有する第一貯蔵体(12)；

(b) 追加量の上記透過増進剤を含有し、かつまた上記医薬を実質的に含有していない第二貯蔵体(14)；

(c) 上記第一貯蔵体と上記第二貯蔵体との間に存在する速度制御膜(13)；

(d) 身体表面または膜と医薬—および透過増進剤—透過関係で上記第一貯蔵体および上記第二貯蔵体を保持する手段(16)；

からなり、上記医薬が治療有効速度で患者の全身循環系に放出される上記デバイス。

11. アシルラクチレートがカプロイルラクチル酸である、請求項10に記載のデバイス。

12. アシルラクチレートがラウロイルラクチル酸である、請求項10に記載のデバイス。

13. 医薬がテストステロンである、請求項10に記載のデバイス。

14. 医薬がプロゲステロンである、請求項10に記載のデバイス。

15. アシルラクチレート透過増進剤が、脂肪酸のモノグリセライドまたはモノグリセライド混合物、ラウラミドジエタノールアミン、炭素原子約10～20個を有する脂肪酸のエステルおよび低級C<sub>14</sub> アルコールからなる群から選択される透過増進剤の1種または2種以上の透過増進量と組み合わせられている、請求

項10に記載のデバイス。

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K47/14 A61L15/44		National Application No. PCT/US 96/06868	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol) IPC 6 A61K			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	US,A,5 344 651 (SCHWEN R. J. ET AL) 6 September 1994 see column 5, line 18 - line 22 see column 12; examples 4,6 ---	1	
X	WO,A,88 06880 (R.I.T.A. CORPORATION) 22 September 1988 see page 6, line 1 - line 9 see page 7, line 1 - line 11 see page 5, line 1 - line 11 ---	1	
X	US,A,5 124 354 (GREEN M. R.) 23 June 1992 cited in the application see column 16, line 5 - line 7 see column 16, line 23 ---	1	
-/-			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention can or be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search  2 September 1996		Date of making of the international search report  13. 09. 96	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkanal NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Boulois, D	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 96/05868

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
A	W0,A.95 05153 (UNILEVER PLC) 23 February 1995 see page 5, line 23 - line 25 ---	1
A	W0,A.95 09006 (ALZA CORPORATION) 6 April 1995 see claims 1,12,14,16,17 -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(International application No.)

PCT/US 96/06868

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Remark: Although claims 18-26 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 96/06868

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5344651	06-09-94	WO-A- 9503319	02-02-95
WO-A-8806880	22-09-88	CA-A- 1329364	10-05-94
		US-A- 4822601	10-04-89
		WO-A- 9101713	21-02-91
		CA-A- 1316829	27-04-93
		DE-A- 3882848	09-09-93
		DE-T- 3882848	13-01-94
		EP-A- 0305493	08-03-89
		JP-A- 7173045	11-07-95
		JP-B- 7068148	26-07-95
		JP-T- 2500358	08-02-90
		US-A- 4946832	07-08-90
US-A-5124354	23-06-92	CA-A- 2018737	14-12-90
		EP-A- 0403238	19-12-90
		JP-A- 3063213	19-03-91
WO-A-9505153	23-02-95	AU-B- 7499294	14-03-95
		AU-B- 7612194	14-03-95
		CA-A- 2165468	23-02-95
		CA-A- 2165469	23-02-95
		WO-A- 9505160	23-02-95
		EP-A- 0713385	29-05-96
		ZA-A- 9406128	17-07-95
WO-A-9509006	06-04-95	AU-B- 7924994	18-04-95
		AU-B- 7964794	18-04-95
		CA-A- 2165802	06-04-95
		CA-A- 2167525	06-04-95
		EP-A- 0721348	17-07-96
		EP-A- 0721349	17-07-96
		WO-A- 9509007	06-04-95